

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Petry

**Enzymhistochemische Untersuchungen
an Rattennieren nach
experimenteller Hydronephrose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Jürgen Kroll
aus Marienwerder

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Petry

Enzymhistochemische Untersuchungen an Rattennieren nach experimenteller Hydronephrose



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Jürgen Kroll
aus Marienwerder

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 9. 7. 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan :	Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent :	Priv.-Doz. Dr. med. H. Amon
Correferent :	Prof. Dr. med. G. Petry

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite	4
II.	Material und Methoden	"	6
III.	Befunde	"	8
	1. Frühphase	"	8
	2. Mittlere Phase	"	11
	3. Spätphase	"	15
IV.	Diskussion	"	18
V.	Zusammenfassung	"	26
	Literaturverzeichnis	"	27

Einleitung

Seit PONFICK (1910) ist die experimentelle Hydronephrose ein gut reproduzierbares Modell für das Studium der Nierenstruktur und -funktion unter extremen Bedingungen. Ihr morphologisches Bild wurde vielfach beschrieben (HINMAN, 1923, 1945 a, b; GRAUHAN, 1934; SHEEHAN u. DAVIES, 1959; GOVAN, 1961; HOLLE u. SCHNEIDER, 1961; u.a. ; Übersichten bei STAEMMLER, 1957; ZOLLINGER, 1966). Darüberhinaus wurden auch enzymhistochemische Untersuchungen, insbesondere über Aktivitätsveränderungen der alkalischen Phosphatase in der hydronephrotischen Niere durchgeführt (WILMER, 1943; WACHSTEIN, 1950; ERANKÖ u. NIEMI, 1954; TRUSS u. HORT, 1966).

Seit der Einführung des Haarnadelgegenstromprinzips (HARGITAY u. KUHN, 1951; WIRZ, HARGITAY u. KUHN, 1951) wurde durch zahlreiche Untersuchungen das Verständnis der normalen Nierenphysiologie entscheidend vorangetrieben. Nach KUHN (1959) ist das Funktionieren des Haarnadelgegenstromprinzips unter anderem an die Bedingung geknüpft, daß eine Mindestflußgeschwindigkeit innerhalb des Systems vorhanden ist. AMON (1967) verband das Haarnadelgegenstromprinzip mit der intratubulären Harnkinetik, wobei den geraden Mittelstücken der Markaußenzone als dem Motor für den Aufbau und die Erhaltung des osmotischen Konzentrationsgradienten (WIRZ, HARGITAY u. KUHN, 1951; HILGER, KLÜMPER u. ULLRICH, 1958; ULLRICH u. PEHLING, 1958; ULLRICH, 1959; THOENES, 1961) eine besondere Bedeutung zukommt. Wird dieser Teil des Nephron geschädigt, so liegt eine energetische Insuffizienz (ROTTER, LAPP u. ZIMMERMANN, 1962) der Mittelstücke vor, wie sie unter anderem

beim akuten Nierenversagen zu beobachten ist (AMON, 1967). Wird jedoch die - der KUHNschen Forderung entsprechende - intratubuläre Mindestflußgeschwindigkeit durch mechanische Abflußbehinderung eingeschränkt, dann handelt es sich um eine hydrodynamische Insuffizienz, bei der die Energetik der Mittelstücke primär nicht beeinträchtigt ist (AMON, 1967). Da bei einem mechanischen Abflußhindernis weder die glomeruläre Filtration noch die Ausscheidung in das (sich ständig erweiternde) Nierenbecken sofort sistieren (LAKOS, DRASCOCZY u. JANCSO, 1953; GÖMÖRI, LANG u. TAKACS-NAGY, 1959; GÖMÖRI u. TAKACS-NAGY, 1960; SCHIRMEISTER, 1962; GESSLER, 1962; DIETERICH, 1962; SALOMON, LANZA u. MASSARO, 1963), gewinnt die Frage nach dem funktionellen Verhalten der einzelnen Nephronabschnitte weiter an Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Aktivitätsveränderungen einiger funktionell wichtiger Enzyme unter den Bedingungen einer experimentellen hydrodynamischen Insuffizienz untersucht und zu neueren Vorstellungen über den Mechanismus der intrarenalen Harnkinetik in Beziehung gesetzt werden.

Material und Methoden

Bei 18 Wistarratten (10 ♂, 8 ♀) mit einem Körpergewicht zwischen 150 und 220 g wurde in Äthernarkose der linke Ureter transperitoneal 1 cm distal des unteren Nierenpols unterbunden. Nach Überlebenszeiten von 1 - 40 Tagen wurden die Tiere in Äthernarkose getötet. Bei einem Teil der Tiere wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle zunächst durch Punktion sowohl der Blutdruck (Aorta) als auch der Harn-
druck (Nierenbecken) mit dem Stetham-Element (Elektromanometer Ma-88 K "Hellige") gemessen. Beide Nieren wurden herausgenommen und sofort je zur Hälfte tiefgefroren bzw. in Formol-Calcium oder nach BOUIN fixiert.

Zur Kontrolle wurden bei zwei unbehandelten Tieren sofort, bei einem weiteren nach Laparotomie ohne Ureterligatur nach 40 Tagen und bei einem vierten Tier nach 40 Tagen ohne jede Vorbehandlung beide Nieren entnommen und in gleicher Weise weiterbehandelt. Zwei Tiere der normalen Versuchsserie gingen während der Versuchsdauer ein (3 bzw. 7 Tage p. op.).

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von MAATZ (1940) und SCHWÖRER (1957) über altersbedingte extreme Reaktionen wurden ausschließlich ausgewachsene junge Ratten verwendet, entsprechend einem Körpergewicht von etwa 165 g (HOFFMANN, 1956).

Trotz der in jüngerer Zeit bekannt gewordenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Enzymreaktionen der Niere (v. DEIMLING u. NOLTENIUS, 1964; v. DEIMLING, BAUMANN u. NOLTENIUS, 1964; v. DEIMLING et al., 1967) wurden Tiere beiderlei Geschlechts verwendet, da der Hauptwert auf die prinzipiellen Veränderungen der Enzymreaktionen nach experimenteller Hydronephrose gelegt wurde.

Unter den verschiedenen Methoden zur Erzeugung einer Hydronephrose (PONFICK, 1910; MORI, 1932; Übersichten bei GREENBERG, 1963; ARNOLD, 1964) wurde die vollständige Ligatur in Nierennähe gewählt, um unter Umgehung der Hydrouretronephrose (RODRIGUEZ, 1960) die Versuchsdauer abzukürzen.

Bei den Operationen und der späteren Aufbereitung der Nieren wurde auf eine möglichst schonende Behandlung (LIEMANN u. THORN, 1961) sowie auf eine rasche Präparation Wert gelegt, um eventuell auftretende Änderungen der Enzymaktivitäten zu vermeiden (HECHT, 1962; HOLNER u. KAUFMANN, 1962; SITTE, 1965).

Enzymhistochemische Methoden an 8 µm dicken Kryostat-schnitten (Modell LAB-TEK) :

- a) Adenosintriphosphatase (ATPase) nach PADYKULA u. HERMAN (PEARSE, 1961); Inkubationsdauer 15' bei 37°C;
- b) unspezifische alkalische Phosphatase nach GOMORI (1949; PEARSE, 1961); Inkubationsdauer 15' bei 37°C;
- c) Succinatdehydrogenase (SDH) nach NACHLAS et al. (1957; PEARSE, 1961); Inkubationsdauer 15' bei 37°C.

Histologische Färbungen und histochemische Reaktionen an 10 µm dicken Formol-Calcium fixierten Paraffinschnitten; HE-Färbung nach P. MAYER; MASSONsche Trichromfärbung, modifiziert nach JERUSALEM (1963) und LADEWIG (ROMEIS, 1948); PAS-Alcianblau-Reaktion nach RUNGE, EBNER u. LINDENSCHMIDT (1956).

Befunde

In Anlehnung an ZOLLINGER (1966) wurde der zeitliche Ablauf der Hydronephrose in drei Stadien unterteilt, die jedoch nicht immer scharf voneinander abgrenzbar sind :

1. Frühphase (bis etwa zum 2. - 3. Tag);
2. mittlere Phase (4. bis 10./14. Tag);
3. Spätphase (etwa ab 18. Tag).

1. Frühphase

Hier zeigen die behandelten Nieren gegenüber den kontralateralen Organen makroskopisch noch keine auffälligen Veränderungen. Während die Ureteren deutliche Kaliberunterschiede aufweisen und proximal der Unterbindungsstellen mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm prall gefüllt sind, liegt die Größenzunahme der Längs- bzw. Querdurchmesser der unterbundenen Nieren unter 1 mm. Dagegen läßt sich durchweg eine Gewichtszunahme zwischen 0,14 und 0,52 g der linken behandelten gegenüber der rechten unbehandelten Niere feststellen. Das Nierenbecken zeigt am frischen Präparat noch keine Erweiterung. Erst nach Fixierung wird ein geringes Klaffen um die Papille herum deutlich.

Sowohl histologisch als auch enzymhistochemisch finden sich an den Glomerula in diesem Stadium noch keine Veränderungen. Das Kanälchensystem insgesamt weist dagegen schon ausgedehnte Erweiterungen an der Rindenmarkgrenze und eine mäßige Dilatation im Verlauf des Innenstreifens auf.

Auffällig ist hier die schon von FAJERS (1955) beschriebene Eiweißzylinderbildung, die bei beiden Nieren zu beobachten ist, wenn auch auf der operierten Seite vermehrt.

An den gewundenen Teilen der Hauptstücke ist sowohl histologisch als auch enzymhistochemisch kein Unterschied zu den unbehandelten Nieren festzustellen (Abb. 1a, b; 2a, b; 3a, b; 4).

Anders verhalten sich dagegen die gestreckten Anteile : Hier zeigt sich histologisch bereits eine unterschiedliche, meist geringe Dilatation, jedoch kein genereller Verlust der Bürstensäume. Die Aktivität der ATPase ist bei dem größten Teil der Bürstensäume bereits nach einer Ureterunterbindung von 24 Stunden weitgehend verloren gegangen. Übrig bleibt die geringe Aktivität im Cytoplasma (Abb. 1a, b; 4).

Im Gegensatz dazu erfolgt der Aktivitätsrückgang bei der alkalischen Phosphatase zu diesem Zeitpunkt nicht in gleichem Maße. Eine Reduzierung entsprechend der Dilatation ist zwar deutlich festzustellen, von einem Verlust der Aktivität wie bei der ATPase läßt sich jedoch in keinem Falle sprechen (Abb. 2a, b; 4).

Ähnlich verhalten sich die gestreckten Hauptstücke beim Nachweis der SDH. Bei diesem Ferment, das - entsprechend seiner Lokalisation in den Mitochondrien - von der Unversehrtheit der Bürstensäume unabhängig ist, läßt sich in der Frühphase ein geringer Rückgang in der Gesamtaktivität nachweisen, ohne daß es zu einem isolierten Ausfall bestimmter Nephronabschnitte kommt. Selbst stärker dilatierte Tubuli behalten ihren, zwar durch die Verbreiterung des basalen Labyrinths

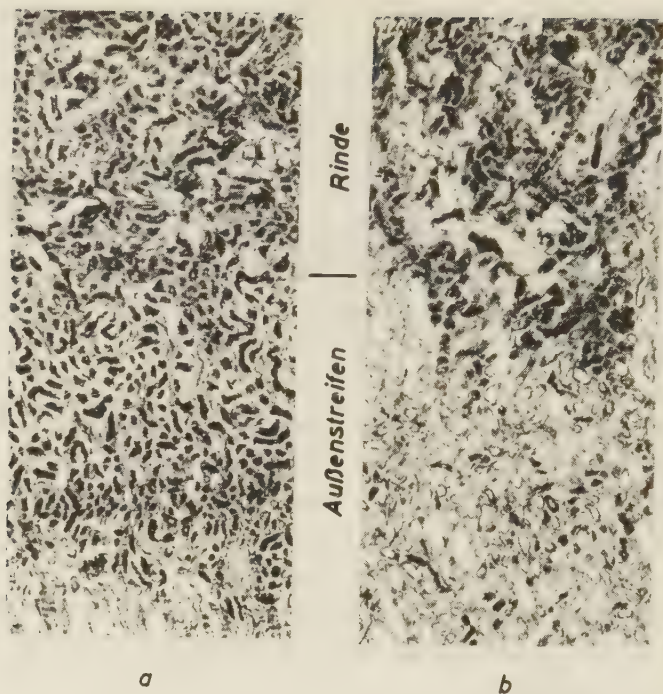


Abb. 1 : Aktivität der ATPase in Rinde und Außenstreifen der Rattenniere.

- a) Normalverteilung.
- b) Frühphase der experimentellen Hydronephrose
(1 Tag nach Ureterligatur). Je 40fach

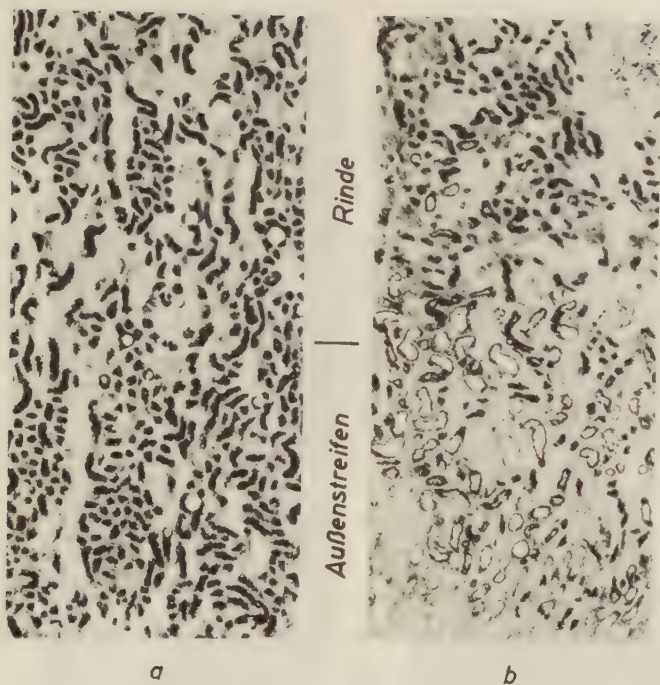


Abb. 2 : Aktivität der alkalischen Phosphatase in Rinde und Außenstreifen der Rattenniere.

a) Normalverteilung.

b) Frühphase der experimentellen Hydronephrose

(1 Tag nach Ureterligatur). Je 40fach

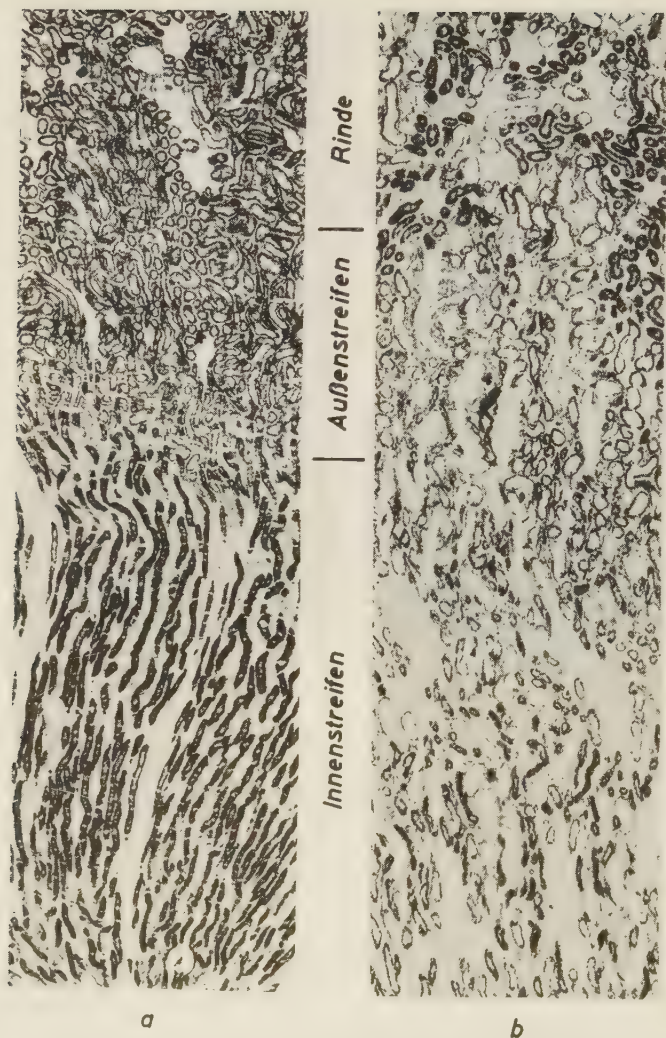


Abb. 3 : Aktivität der SDH in Rinde und Außenzone der Rattenniere.

- a) Normalverteilung.
- b) Frühphase der experimentellen Hydronephrose
(1 Tag nach Ureterligatur) . Je 40 fach

(THOENES, 1965) "verdünnten", aber immer deutlich und scharf nachweisbaren Diformazan-Niederschlag (Abb. 3a, b; 4).

Die Mittelstücke erweisen sich bei histologischer Betrachtung noch stärker dilatiert als die gestreckten Hauptstücke. Eine weitgehende Schädigung läßt sich jedoch mit diesen Kriterien in der Frühphase nicht sicher nachweisen. Enzym-histochemisch sind bei der ATPase keine wesentlichen Beeinträchtigungen zu erkennen. Die Aktivität in den Mittelstücken entspricht etwa der reduzierten Aktivität in den gestreckten Hauptstücken, so daß diese beiden Nephronabschnitte im Kryostatschnitt fast nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind. Bei Lupenvergrößerung imponiert der scharfe Gegensatz zwischen dem sich zapfenförmig in Richtung Mark hin erstreckenden Rindenlabyrinth mit seiner unvermindert bestehenden Aktivität und den darauffolgenden, sich mit Markstrahlen bis weit in die Rinde erstreckenden Gebiet der geraden Hauptstücke und Mittelstücke, das durch die Dilatation deutliche Veränderungen zeigt. Dieser Befund hält sich im wesentlichen während der ganzen Frühphase (vgl. Abb. 1 b; 4).

Entsprechend der Normalverteilung der alkalischen Phosphatase (SUMNER u. MYRBÄCK, 1951), die sich scharf auf die Bürstensäume der Hauptstücke beschränkt, bieten die Mittelstücke sowohl bei den geschädigten als auch bei den intakten Nieren eine nur diffuse, kaum wahrnehmbare Aktivität, wobei die Kerne angedeutet betont sind. Irgendwelche Aktivitätsveränderungen als Folgen der Ureterunterbindung sind weder zu diesem Zeitpunkt noch später zu erkennen (Abb. 4).

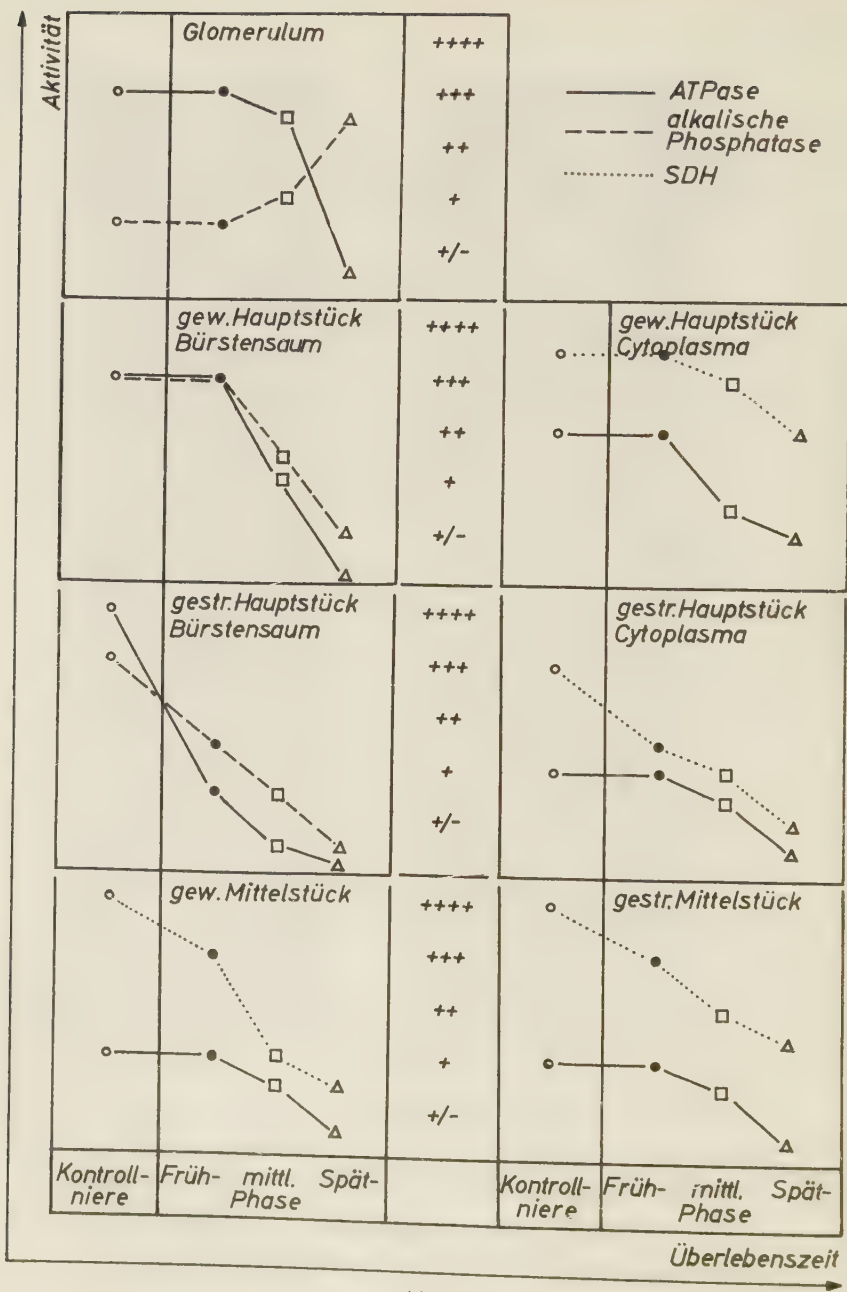


Abb. 4

Abb. 4 : Das Verhalten der Enzymaktivitäten im Verlauf der experimentellen Hydronephrose.

- | | | | |
|---|----------------|-------|------------------|
| ◦ | Kontrollniere | ----- | alk. Phosphatase |
| ● | Frühphase | ———— | ATPase |
| ◻ | mittlere Phase | | SDH |
| Δ | Spätphase | | |

Beim Aktivitätsnachweis der SDH ergibt sich das gleiche Bild wie bei den vorhergehenden Nephronanteilen : in dilatierten Gebieten scheint die SDH durch die räumliche Dehnung vermindert zu sein, jedoch bleibt die Aktivität nach wie vor höher als in den gestreckten Hauptstücken (Abb. 3 b; 4).

Die Überleitungsstücke und Sammelrohre ergeben bei der histologischen Betrachtung eine deutliche Dilatation, die jedoch nirgends die Ausmaße wie bei den Mittelstücken erreicht. Ein Anhalt für eine weitergehende Schädigung ergibt sich nicht. Die Fermentnachweise in dieser Zone bleiben negativ, da die Überleitungsstücke und Sammelrohre frei von ATPase, alkalischer Phosphatase und SDH sind.

Im Interstitium, an den Gefäßen und am Nierenbeckenepithel lassen sich in dieser frühen Phase keine auffälligen Veränderungen wahrnehmen.

2. Mittlere Phase

Im weiteren Verlauf der experimentellen Hydronephrose nehmen die unterbundenen Nieren gegenüber den unbehandelten kontralateralen Organen sowohl an Größe als auch an Gewicht stetig zu, Die Differenz beider Gewichte (Abb. 5) erreicht am 18. Tag ein Maximum, was mit den Befunden ZOLLINGERS (1966) gut übereinstimmt. Die Ausweitung des Nierenbeckens macht sich in der Abflachung der Papille und der tangentialen Kompression besonders der aus den Polgebieten heranziehenden Nephrone stärker bemerkbar. Mit zunehmender Überlebenszeit treten gehäuft Papillennekrosen, Fornixrupturen (s.a. HELMKE, 1938) und atrophische Bezirke in Rindennähe auf, wie sie bereits von SHEEHAN u.

DAVIES (1959), GOVAN (1961) sowie HOLLE u. SCHNEIDER (1961) beschrieben wurden.

Auch in diesem Stadium lassen sich an den Glomerula mit Ausnahme einer leichten Verdickung der BOWMANSchen Kapsel histologisch noch keine nennenswerten Veränderungen erkennen (BERBLINGER, 1924; KITANI, 1925; GOVAN, 1961; GREENBERG, 1965; TRUSS u. HORT, 1966). Die ATPase ist in den Glomerula wesentlich besser erhalten als in dem dazugehörigen Kanälchensystem. Wenn sich auch vereinzelt einige leichtere Abweichungen vom Normalbild ergeben, so ist doch ein signifikanter allgemeiner Aktivitätsrückgang nicht zu beobachten.

Bei der alkalischen Phosphatase sind die gleichen Veränderungen festzustellen, die HABEDANK (1956) an ureteruntenbundenen Kaninchen und MEIER-RUGE (1964) an Chinaldin- und Chinolin-vergifteten Rattennieren beschrieben haben. In dem Maße, wie die Hauptstücke einen Rückgang der Aktivität erkennen lassen, nimmt die Aktivität der Glomerula zu. Diese Zunahme beschränkt sich auf jene Gebiete, in denen die Tubulusaktivität weitgehend erloschen ist, unabhängig davon, ob der dortige Aktivitätsverlust auf primär hydronephrotischer Basis entstanden ist, oder auf Grund von Sekundärscheinungen, wie den gelegentlich auftretenden pyelonephritischen Infiltrationen. Je weiter die degenerative Veränderung an den Tubuli unter Aussparung der Glomerula fortgeschritten ist, desto häufiger und ausgeprägter wird diese Erscheinung. Im mittleren Stadium zählt ein fermentpositives Glomerulum allerdings noch zu den Ausnahmen und ist nur in vorzeitig geschädigten Gebieten anzutreffen.

Eine Aktivität der SDH läßt sich dagegen auch in diesem Stadium an den Glomerula nicht feststellen.

Das Strukturbild des Kanälchensystems beginnt sich nun allmählich umzubauen, so daß es mitunter schwer fällt, die einzelnen Tubulustypen voneinander zu unterscheiden. Dieser Verlust an Differenzierung im Sinne einer Angleichung der äußeren Form geht mit dem Auftreten abnormer Kernformen und Kerngrößen einher. In einzelnen Bezirken finden sich weitgehende Tubulusnekrosen mit einem Verwischen der Zellgrenzen und zunehmendem Verlust der Kernfärbbarkeit. Dazwischen sind gehäuft Mitosen anzutreffen (HABEDANK, 1956; BENITEZ u. SHAKA, 1964).

Bei der histologischen Betrachtung sind nun alle Bürstensäume der gestreckten Hauptstücke abgestoßen und zerstört. Dieser Befund tritt auch bei der Darstellung der ATPase in Erscheinung. Neben dem allgemeinen Rückgang der Aktivität, der nun auch auf die gewundenen Anteile übergreift, beginnen ganze Gebiete auszufallen, so daß die geschädigte Niere als Gesamtorgan sich nicht mehr einheitlich beurteilen läßt. Von diesem Aktivitätsverlust sind vor allem Kanälchen in jenen Rindengebieten betroffen, die peripher von Bezirken der Außenzone mit hochgradig dilatierten Tubuli liegen.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der alkalischen Phosphatase. Während der Aktivitätsrückgang an den gewundenen Abschnitten erst spät erkennbar wird, können die gestreckten Hauptstücke im allgemeinen nur bis zur Mitte des zweiten Stadiums eine Restaktivität bewahren. Die erweiterten Tubuli zeigen jedoch auch dann noch eine positive Reaktion, wenn

histologisch schon keine Bürstensäume mehr nachweisbar sind, vorausgesetzt, daß die Dilatation keine extremen Ausmaße angenommen hat (Abb. 4; 7a).

Bei der SDH wird der allgemeine Rückgang ebenfalls deutlich, jedoch auch hier hauptsächlich im Bereich der gestreckten Hauptstücke unter "Schonung" der gewundenen Anteile (Abb. 4; 8a).

Die Aktivitätsminderung der ATPase bei den Mittelstücken entspricht dem zeitlichen Ablauf, ist aber wegen der ohnehin schwachen Aktivität dieser Abschnitte nicht besonders augenfällig (Abb. 4).

Anders verhält sich die SDH. Hier nimmt die Restaktivität der Mittelstücke kaum ab. Die geraden Abschnitte weisen weiterhin eine überraschend hohe Aktivität auf. Zwar ist auch hier eine der fortdauernden Schädigung parallel gehende Minderung zu beobachten, jedoch liegt die Aktivität immer noch deutlich über derjenigen der gestreckten Hauptstücke (Abb. 4; 8a).

Die Überleitungsstücke und Sammelrohre verhalten sich histologisch entsprechend der Gesamtsituation des Organs. Wo das Mark nicht durch Papillennekrosen zerstört ist, beherrschen Dilatation und Atrophie das Bild. Der enzym-histochemische Befund bleibt dem Normalverhalten entsprechend negativ.

Im Interstitium, das sich allgemein verbreitert hat, treten in diesem Stadium allmählich entzündliche Reaktionen auf. Es finden sich gehäuft Bilder einer interstitiellen Nephritis

und stellenweise die auch von ZOLLINGER (1966) beschriebenen massiven perivenösen lymphoplasmocytären Infiltrate.

3. Spätphase

Etwa ab 18. Tag ist der Beginn der Spätphase anzusetzen. Zu diesem Zeitpunkt beginnt auch die rückläufige Entwicklung der "relativen" Nierengewichte, d.h. die anfänglich rapide Gewichtszunahme der linken hydronephrotischen Niere gegenüber der rechten stagniert, die Differenz zwischen beiden nimmt immer mehr ab, bis etwa bei einer Überlebenszeit von 28 Tagen das Gewicht der linken Niere absolut unter das der kontralateralen Seite zu liegen kommt (Abb. 5).

Der Prozeß geht mit einer steten Größenzunahme des unterbundenen Organs einher. Nach der maximalen Überlebenszeit von 40 Tagen ist die linke Niere auf das Doppelte ihrer Durchmesser angewachsen. Auf der Schnittfläche besitzt das Parenchym nur mehr eine Dicke von etwa 1 mm. Das Nierenbecken ist maximal erweitert. Zum Lumen hin springen die radiär angeordneten Columnae renales vor, die den ganzen, mit meist trüber, flockig weiß-gelblicher Flüssigkeit angefüllten Hydro-nephrosesack angedeutet in mehrere, auch von außen sichtbare Kammern unterteilen.

Bei der mikroskopischen Beurteilung fällt in der Spätphase besonders die scheinbare Unversehrtheit der Glomerula auf. Selbst bei einer 40 Tage bestehenden Ureterligatur sind histologisch außer einer allgemeinen Verkleinerung und einer Verdickung der BOWMANSchen Kapsel kaum Veränderungen an

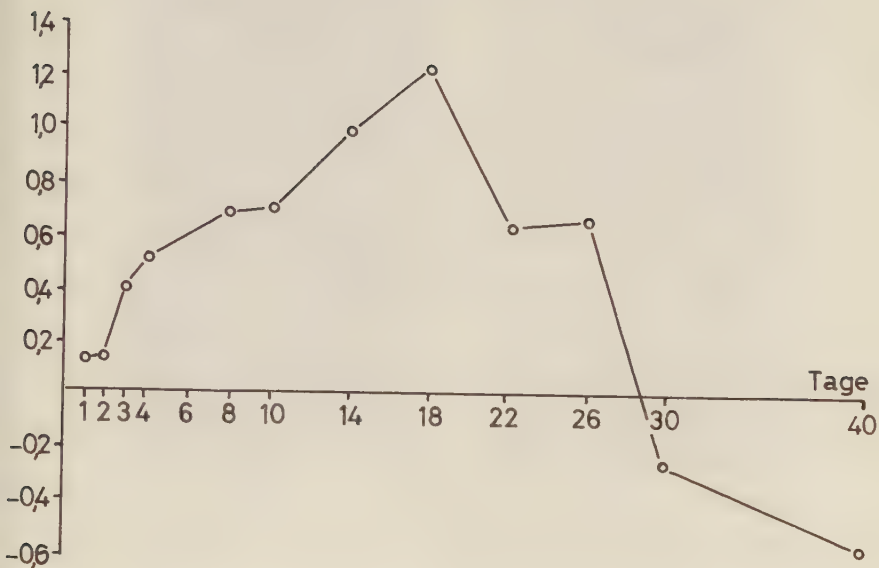


Abb. 5 : Der Gewichtsunterschied zwischen den linken unterbundenen Nieren und den rechten intakten Kontrollorganen im Verlauf der experimentellen Hydronephrose.

den Glomerula zu beobachten. Es ist weder eine nennenswerte Dilatation der BOWMANschen Kapsel zu sehen, noch findet sich eine - dem Verhalten der Tubuli entsprechende, zahlenmäßig ins Gewicht fallende - hyaline Degeneration und Verödung.

Deutliche Veränderungen zeigen sich erst bei den Fermentuntersuchungen. Während im mittleren Stadium die ATPase - wie oben erwähnt - nur vereinzelt eine Aktivitätseinschränkung zeigt, ist der Rückgang in der Spätphase deutlich sichtbar (Abb. 4; 6 a). Der umgekehrte Vorgang ist bei der alkalischen Phosphatase zu beobachten : Die schon in der mittleren Phase gelegentlich auftretenden fermentpositiven Glomerula gehören bei der fortgeschrittenen Spätphase zur Regel. Da hier so gut wie alle Tubuli die stark ins Auge springende Bürstensaumaktivität eingebüßt haben und sich nur noch vereinzelt dichter gelagerte Reaktionsprodukte im Parenchym finden, beherrschen die lebhaft positiven Glomerula in auffälliger Weise das Gesichtsfeld (Abb. 9).

Beim Kanälchensystem stehen regressive Umbauprozesse im Vordergrund. Die Lichtungen verschwinden teilweise völlig, und die Tubuli wandeln sich in solide Epithelstränge um. Es ist nicht mehr möglich, histologisch eine Unterscheidung zwischen Rinde und Mark zu treffen, zumal bei der extremen Versmälnerung, Atrophie und Ausziehung des Parenchyms jegliche radiäre Anordnung der Kanälchen verloren gegangen ist. Ohne die Anwesenheit der Glomerula wäre oftmals sogar die Organdiagnose unmöglich. Eine Typisierung der Tubuli gelingt nur noch mühsam anhand der Fermentreaktionen.

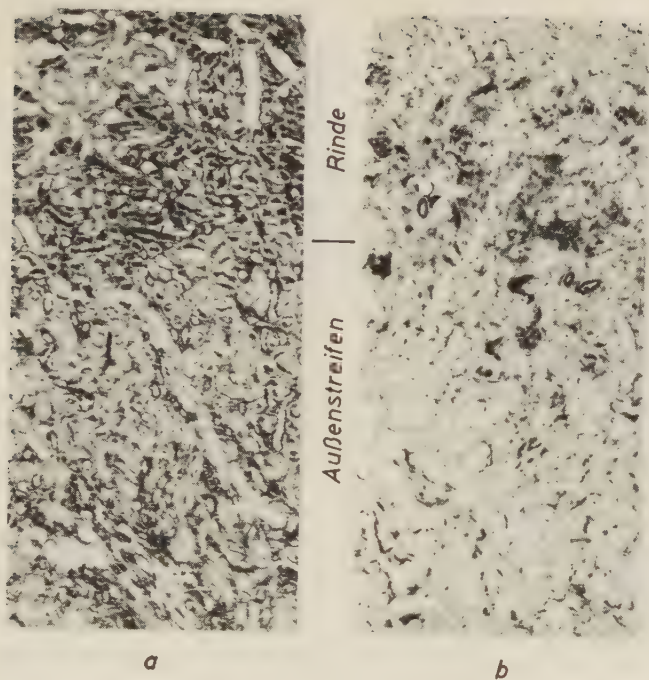


Abb. 6 : Aktivität der ATPase in Rinde und Außenstreifen der Rattenniere.

- a) Mittlere Phase der experimentellen Hydronephrose
(10 Tage nach Ureterligatur).
- b) Spätphase der experimentellen Hydronephrose
(26 Tage nach Ureterligatur). Je 40fach.

Wo in einzelnen weniger geschädigten Gebieten eine Trennung der unterschiedlichen Nephronabschnitte noch möglich ist, sind bei der ATPase die gewundenen Anteile der Hauptstücke daran erkennbar, daß sie am längsten eine Restaktivität bewahren (Abb. 6 b). Bei der alkalischen Phosphatase bleibt ebenfalls die Aktivität in den gewundenen Hauptstücken am längsten erhalten (Abb. 7 b). Die SDH-Aktivität ist dagegen in den gewundenen Hauptstücken noch erstaunlich hoch, in den gestreckten Abschnitten doch verliert sie in gleichem Maße an Intensität.

In den Mittelstücken, in denen fast keine ATPase-Aktivität mehr zu finden ist, bleibt die SDH ebenfalls mit relativ hoher Aktivität nachweisbar. Diese auffallend gute Erhaltung der Mittelstücke - zusammen mit den gestreckten Hauptstücken - läßt sich auch noch in der weitest fortgeschrittenen Spätphase erkennen. Wo ATPase und alkalische Phosphatase längst keine geordnete Aktivität mehr zeigen, bringt der SDH-Nachweis immer noch scharf konturierte tubuläre Strukturen zur Darstellung (Abb. 8 b).

Im Interstitium beherrscht während der Spätphase ein massiver bindegewebiger Umbau das Bild. Das Zwischengewebe ist stark vermehrt, außerordentlich zellreich und von faserigen Elementen durchzogen. Die Endstadien sind häufig von einer ausgedehnten Pyelonephritis überlagert (s. a. PANDOLA et al., 1964).

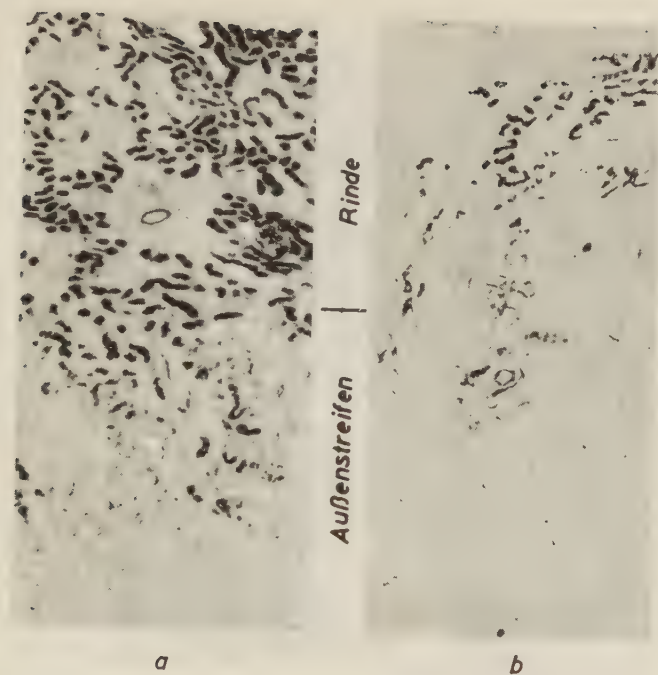


Abb. 7 : Aktivität der alkalischen Phosphatase in Rinde und Außenstreifen der Rattenniere.

a) Mittlere Phase der experimentellen Hydronephrose
(10 Tage nach Ureterligatur).

b) Spätphase der experimentellen Hydronephrose
(26 Tage nach Ureterligatur). Je 40fach

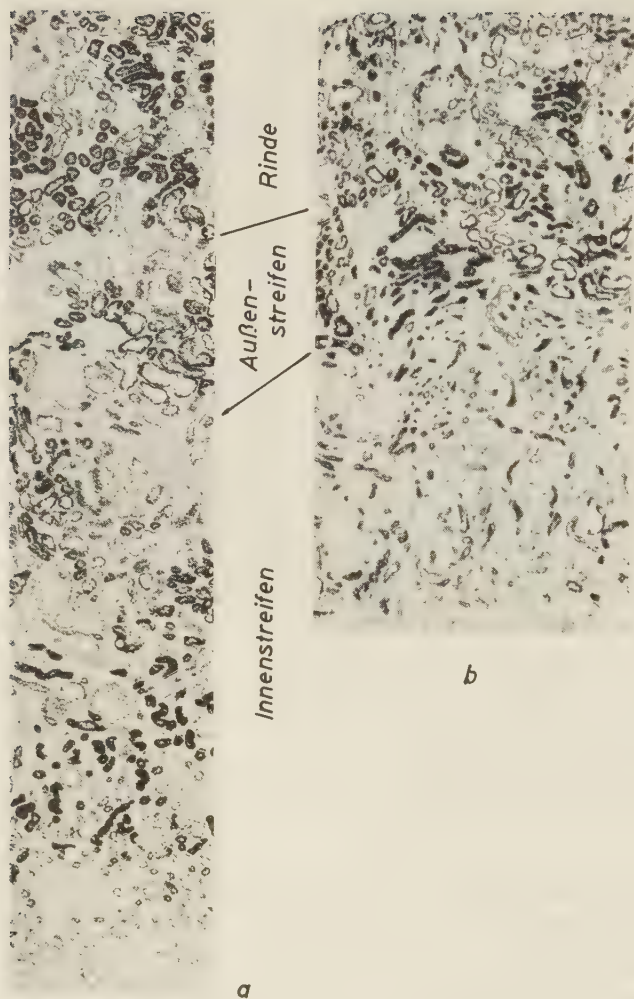


Abb. 8 : Aktivität der SDH in Rinde und Außenzone der Rattenniere.

a) Mittlere Phase der experimentellen Hydronephrose

(14 Tage nach Ureterligatur).

b) Spätphase der experimentellen Hydronephrose

(26 Tage nach Ureterligatur). Je 40fach

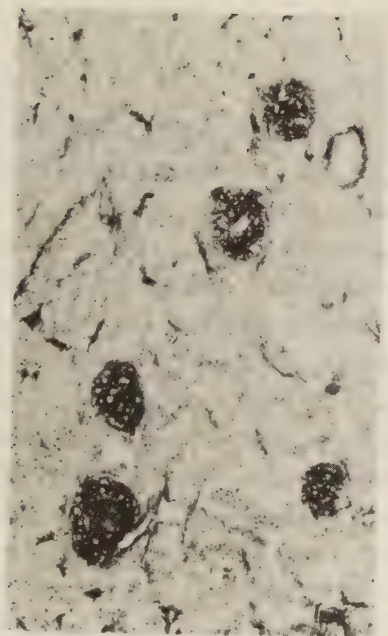


Abb. 9 : Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Glomerula.
Spätphase der experimentellen Hydronephrose
(30 Tage nach Ureterunterbindung). 110fach

Diskussion

In elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Mäusenieren wiesen MÖLBERT et al. (1960 a, b) sowie PERSIJN et al. (1961) nach, daß die ATPase an den Membranen der Bürstensäume und des basalen Labyrinths lokalisiert ist. Die lichtmikroskopisch besonders starke Aktivität in den Bürstensäumen erklärt sich damit als eine Übereinanderprojektion mehrerer Bürstensaummembranen. Der bei der experimentellen Hydronephrose zu beobachtende Aktivitätsrückgang an den Bürstensäumen beruht vor allem auf der relativ rasch erfolgenden Abstoßung dieser empfindlichen Strukturen, wie NOVIKOFF (1959) elektronenmikroskopisch sowie KISSANE u. HEPTINSTALL (1964) lichtmikroskopisch mit dem Nachweis der alkalischen Phosphatase gezeigt haben.

Dieser Verlust findet sich am ausgeprägtesten an den gestreckten Hauptstücken. In der Kontrollniere übertrifft die Bürstensaumaktivität der geraden Hauptstücke noch die der gewundenen Anteile. Jedoch schon im Frühstadium liegen die Verhältnisse umgekehrt: Während die gestreckten proximalen Tubuli stark geschädigt sind und bis zur Spätphase jede Bürstensaumaktivität verloren haben, hält sich die ATPase-Aktivität in den gewundenen Hauptstücken unverändert über die Frühphase, büßt in der mittleren Phase nur wenig ein und schwindet erst in der Spätphase bis auf geringe Reste.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der alkalischen Phosphatase. Hier setzt der Aktivitätsverlust der gestreckten Hauptstücke ebenfalls bereits massiv in der Frühphase ein und schreitet in der mittleren Phase nur mäßig fort (WILMER, 1943; ERANKÖ u. NIEMI, 1954; ZINNER u. EHRLICH, 1963; KISSANE u. HEPTINSTALL, 1964). Entsprechend hält sich

die Aktivität in den gewundenen Anteilen im frühen Stadium unverändert, um in der mittleren Phase eine stärkere Beeinträchtigung zu zeigen.

Prinzipiell genauso ist das Verhalten der SDH. Im gestreckten Hauptstück erfolgt bereits in der Frühphase ein rasches Absinken der Aktivität. In der mittleren und späten Phase schwindet sie allmählich weiter bis auf eine geringe Restaktivität am Ende der Beobachtungszeit.

Bei den gewundenen Hauptstücken ist die Aktivität während der Frühphase wiederum unverändert. In der mittleren Phase sinkt sie gleichfalls nur wenig und steht selbst in der Spätphase in keinem Verhältnis zu den anderen untersuchten Enzymaktivitäten.

Bei den Mittelstücken zeigt die SDH in der Normalniere eine sehr hohe Aktivität. Diese erfährt während der Frühphase der Hydronephrose in den gewundenen und gestreckten Abschnitten nur eine geringe Einbuße. In der mittleren Phase ist der Aktivitätsverlust in den gewundenen Kanälchen bereits bedeutend größer als bei den gestreckten. Die Spätphase bietet schließlich das gegenteilige Bild wie bei den Hauptstücken : es überwiegt die Aktivität in den gestreckten Teilen.

Diese Befunde - lange bestehenbleibende Aktivität in den gewundenen Hauptstücken bei der ATPase und der alkalischen Phosphatase, sowie gleichfalls langanhaltende Aktivität in den gewundenen Hauptstücken und den gestreckten Mittelstücken bei der SDH - werfen die Frage nach ihrer funktionellen Interpretation auf.

Die ATPase ist ein Indikator für den Energieumsatz der Zelle sowie für den Kalium- und Natriumtransport. Die alkalischen Phosphatase steuert dagegen energiefreie Transportvorgänge. Die SDH schließlich gilt als Spiegel für die oxydoreduktive Intensität der Zelle (ZOLLINGER, 1966).

In den proximalen gewundenen Kanälchen werden 60 - 80 % des Primärharns reabsorbiert. Bleiben die Aktivitäten dieser drei funktionell bedeutungsvollen Fermente auch nach einer mechanischen Abflußbehinderung in diesem Umfang erhalten, dann folgt daraus, daß das Reabsorptionsvermögen dieser Nephronabschnitte noch nicht nennenswert beeinträchtigt sein kann.

Die sich aus den Ergebnissen der Nierenphysiologie und -morphologie ergebenden divergierenden Vorstellungen über die intravitale Struktur und das Fixationsbild der Niere wurden in den vergangenen Jahren durch eine Reihe von Untersuchungen geklärt. Histometrische und auflichtmikroskopische Untersuchungen sowie Versuche mit Perfusions- und Oberflächenfixierungen ergaben, daß die Tubuli intravital ein weites Lumen besitzen (HANSSEN, 1960 a, b; SWANN, 1960; THURAU et al., 1961; PARKER et al., 1962; STEINHAUSEN et al., 1963; WALTHER, 1963, 1964; BOHLE u. JAHNECKE, 1964; LAPP, 1964; SITTE, 1964; THOENES u. HIERHOLZER, 1964; THOENES et al., 1965; LEYSSAC, 1965; MAUNSBACH, 1966 a, b; u. a.). Bei dem klassischen Fixationsverfahren (Immersionsfixierung) kommt es vor allem in den Hauptstückslumina in der Zeit zwischen der Unterbrechung des Nierenkreislaufes und der endgültigen Gewebsfixierung innerhalb von 10 - 30 sec. zu einer supravitalen Reabsorption der Flüssigkeitssäule, die mit dem Kollaps der Tubuluslichtung zu dem herkömmlichen Bild

der engen proximalen Harnkanälchen mit sich berührenden Bürstensäumen führt (HANSSEN, 1960 a, b; WALTHER, 1963; LEYSSAC, 1965). Bei der Immersionsfixierung sind weitgestellte Tubuli immer ein Hinweis auf eine tubuläre Insuffizienz, dagegen sind kollabierte Tubuli nicht gleichbedeutend mit der energetischen Unversehrtheit dieser Strukturen (WALTHER, 1963, 1964).

Die Ergebnisse von WALTHER beruhen auf Untersuchungen an Rattennieren nach künstlicher Ischämie und dürften sich im Prinzip ohne weiteres auf die hydronephrotische Niere übertragen lassen.

Inwieweit bei der Hydronephrose - entsprechend der "intrarenalen Kompressionstheorie" (SCHER, 1959; HINSHAW et al., 1959, 1960 a, b) - durch eine venöse Abflußbehinderung als Folge druckbedingter Erweiterung der Tubuluslumina tatsächlich ischämische Zustände beteiligt sind, soll hier nicht diskutiert werden. Nach Ansicht von SCHIRMEISTER et al. (1962) sowie ZOLLINGER (1956) bedingt die intrarenale Kompression jedoch auch eine Steigerung des intraglomerulären Kapillardruckes. Dies bedeutet natürlich keine Zunahme der glomerulären Filtration, sondern entspricht dem Zustand des "hohen Ureterdrucks" von SCHIRMEISTER (1962), bei dem der effektive Filtrationsdruck unverändert bleibt, jedoch zusammen mit dem intrarenalen Druck auf ein entsprechend höheres Niveau steigt.

Daß bei Unterbindung der ableitenden Harnwege der Druck in der Niere tatsächlich ansteigt, steht außer Zweifel. Darüber liegen genauere Untersuchungen vor : GOTTSCHALK u. MYLLE

1956; WIRZ, 1956; SCHIRMEISTER, 1962; SELKURT et al., 1965). Danach steigt der Druck zunächst in den distalen Konvoluten an (WIRZ) und beginnt erst nach Überschreiten des allgemeinen intrarenalen Druckes in den proximalen Konvoluten zu steigen. Auch unter diesen Gesichtspunkten erscheint die lange Erhaltung der Hauptstücke einleuchtend, wenn durch die vorgelagerten distalen Kanälchen der Druck zunächst aufgefangen wird. Vorstellungen dieser Art sind jedoch nur dann denkbar, wenn die treibende Kraft für den intrarenalen Harnfluß nicht allein im Filtrationsdruck gesucht wird. Wenn die Bewegung der intratubulären Flüssigkeitssäule dagegen nur auf dem hydrostatischen Filtrationsdruck beruhen würde, dann müßte im Falle der Abflußbehinderung der Druck und damit die Dilatation zunächst in Glomerulumnähe, also in den gewundenen Hauptstücken höhere Ausmaße annehmen, zumal dann der schon in der gesunden Niere nicht unerhebliche Widerstand des nachgeschalteten Kanälchensystems zu berücksichtigen wäre.

Nach AMON (1967) spielt dagegen für die intrarenale Harnkinetik auch der osmotische Markgradient eine bedeutende Rolle. Danach sind vier Faktoren für den Harnfluß verantwortlich :

1. Der hydrostatische Filtrationsdruck,
2. ein osmotischer Sog in Strömungsrichtung im absteigenden Schenkel der HENLEschen Schleife,
3. ein osmotischer Sog gegen die Strömungsrichtung im aufsteigenden Schenkel der HENLEschen Schleife,
4. ein osmotischer Sog in Strömungsrichtung im Sammelrohr.

Der osmotische Sog beruht auf dem medullären Konzentrationsgradienten, der in erster Linie von den geraden Mittelstücken aufgebaut und erhalten wird (WIRZ, HARGITAY u. KUHN, 1951; HILGER, KLÜMPER u. ULLRICH, 1958; ULLRICH u. PEHLING, 1958; ULLRICH, 1959; THOENES, 1961). Die dicken aufsteigenden Schleifenschenkel sind also nicht nur für die Harnkonzentrierung mitverantwortlich, sondern wirken über das Haarnadelgegenstromprinzip auch auf die Harnkinetik (AMON, 1965, 1967). Diese Vorstellungen stimmen grundsätzlich überein mit den von STEINHAUSEN et al. (1965) intravital beobachteten unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten in dem absteigenden Schenkel der HENLEschen Schleife und dem Sammelrohr einerseits und dem aufsteigenden Schenkel der HENLEschen Schleife andererseits.

Dieser funktionellen Bedeutung der geraden Mittelstücke entspricht die hohe Aktivität der SDH. Das hohe Redoxpotential ist offenbar Ausdruck des besonderen Leistungsvermögens dieses Nephronabschnittes. GEYER (1960) stellte bei histochemischen Untersuchungen an Mäusenieren nach Belastung durch Diurese und Durstversuche sogar eine Vermehrung der SDH-Aktivität in den Mittelstücken fest. Bei der Hydronephrotischen Niere verschwindet die Aktivität in den geraden Mittelstücken (ebenso wie in den gewundenen Hauptstücken) erst auffallend spät. Die Funktion dieser Tubuli muß also noch relativ lange erhalten bleiben. Das bedeutet, daß die aktive Gegenstromkonzentrierung und - als Folge des noch erhaltenen Markgradienten - der intratubuläre Harnfluß mit der Unterbindung des Ureters nicht schlagartig zum Erliegen kommen. Die Annahme, daß die Harnströmung durch die HENLEsche Schleife nicht sofort völlig sistieren kann - bei fortbestehen der glomerulärer Filtration etwa denkbar durch vollständige Rückresorption in den gewundenen Hauptstücken - wird gestützt durch die Untersuchungen von GESSLER (1961) und

GESSLER et al. (1964; 1965), wonach unter Stop-flow-Bedingungen im Nierenmark immer noch eine Konzentrierung von Kreatinin, PAH und Inulin möglich ist. Durch die Verlangsamung des Harnflusses kommt es dagegen zu einer Abflachung des medullären Gradienten, wie CARRASQUER u. BALDWIN (1965) quantitativ und AMON (1967) histochemisch zeigen konnten. Der Kreis schließt sich, indem der verminderte Gradient seinerseits wiederum auf die Harnkinetik rückwirkt.

Verständlicherweise bleiben von dieser Entwicklung die Glomerula letztlich nicht unberührt. Die ^{von} mehreren Autoren ebenfalls beobachtete langanhaltende histologische Unversehrtheit der Glomerula (BERBLINGER, 1924; KITANI, 1925; GOVAN, 1961; HABEDANK, 1956; GREENBERG, 1965; TRUSS u. HORT, 1966) stimmt jedoch nicht mit den histochemischen Befunden überein. Die in der mittleren Phase beginnende und in der Spätphase auffallend starke Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase (s. a. HABEDANK, 1956; MEIER-RUGE, 1964) weist darauf hin, daß sich das Fermentmuster an diesen Kapillaren geändert haben muß. Hierbei könnte es sich um eine die veränderten Bedingungen berücksichtigende Enzymadaptation handeln, etwa im Sinne von DAVIES et al. (1951, 1952) oder RICHTERICH (1959). Das hängt mit der besonderen Funktion und damit dem besonderen morphologischen Bau der Glomerulum-Kapillaren zusammen (HALL, 1953; PAPPENHEIMER, 1955; ULLRICH, 1965). Nach PAPPENHEIMER (1953) liegt der Permeabilitätskoeffizient der Glomerulum-Kapillaren mit $3-6 \times 10^{-6} \text{ ml/sec/cm H}_2\text{O/cm}^2$ um zwei Zehnerpotenzen über dem der Skelettmuskelkapillaren. Untersuchungen über Enzymaktivitäten an Rattenglomerula zeigten, daß die Glomerulum-Kapillaren auch im Fermentmuster von normalen Kapillaren

zu unterscheiden sind und keineswegs ein stoffwechsel-inaktives Ultrafilter darstellen (NAGANO u. SCHÄFER, 1963). Kommt es nun zum Sistieren der Filtration, dann dürfte die besondere funktionelle Struktur der Glomerulum-Kapillaren verloren gehen und den Charakter "gewöhnlicher" Kapillaren annehmen mit entsprechend hoher Phosphataseaktivität.

Nach TRUSS (1965) und TRUSS u. HORT (1966) können enzym-histochemische Untersuchungen zur Schnellidiagnose von Nierenschäden verwendet werden. Hierbei soll, insbesondere bei der alkalischen Phosphatase, eine gute Übereinstimmung zwischen dem enzymhistochemischen und dem histologischen Bild bei experimentellen Nierenschäden zu finden sein. Durch die vorliegende Untersuchung kann diese Auffassung nicht bestätigt werden, wie die Befunde an den Haupt- und Mittelstücken und nicht zuletzt an den Glomerula deutlich machen.

Die aus der Abb. 5 hervorgehende anfangs rapide Gewichtszunahme der linken hydronephrotischen gegenüber der rechten intakten Niere ist nach den Untersuchungen von MAATZ (1941) nur als eine scheinbare Gewichtszunahme aufzufassen. In unseren Versuchen wurde das Differenzmaximum am 18. Tag, das reelle Maximum am 26. Tag erreicht; ZOLLINGER (1966) gibt für letzteres den 14. Tag an, HABEDANK (1956) den 28. Tag. Bis zu dieser Zeit soll die Niere nach MAATZ (1941) lediglich durch Flüssigkeitseinlagerung an Gewicht gewinnen. Bei Wägung nach vorhergehender Trocknung ergeben sich dagegen stetig fallende Werte, bedingt durch fortschreitende Atrophie der geschädigten Niere.

Zusammenfassung

An 18 Ratten wurden 1 - 40 Tage nach experimenteller Hydronephrose die Aktivität der ATPase, der alkalischen Phosphatase und der SDH enzymhistochemisch untersucht. Dabei zeigten die gewundenen Hauptstücke eine relativ lange bestehenbleibende Aktivität der ATPase und alkalischen Phosphatase. Die SDH-Aktivität blieb in den gewundenen Hauptstücken und den geraden Mittelstücken länger erhalten. Die Befunde werden bei den Hauptstücken als Zeichen für eine anhaltende tubuläre Reabsorption und damit für eine fortdauernde glomeruläre Filtration gedeutet. Bei den geraden Mittelstücken unterstreichen sie die besondere Bedeutung dieser Nephronabschnitte für die auch bei der Hydronephrose in begrenztem Umfang bestehenbleibende Gegenstromkonzentrierung und die Erhaltung des medullären Konzentrationsgradienten, der nach AMON (1965, 1967) für die intratubuläre Harnkinetik mitverantwortlich ist.

Die mit zunehmender Nierenveränderung stärker werdende Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Glomerulum-Kapillaren wird als das enzymhistochemische Korrelat für die Anpassung dieser spezifischen Filterbarriere an die Struktur und Funktion normaler Kapillaren interpretiert.

L i t e r a t u r

- AMON, H. : Morphologische Untersuchungen zur tubulären Nierenfunktion.
VIII. Int. Anat. Kongreß Wiesbaden 1965;
Stuttgart : Georg Thieme 1965.
- AMON, H. : Studien zur funktionellen Morphologie der Niere unter normalen und anurischen Bedingungen.
Habilitationsschrift Marburg 1967.
- ARNOLD, D.D. : A method of producing experimental open hydro-nephrosis in the rat.
Brit. J. Urol. 36, 169-174 (1964).
- BENITEZ, L. and J.A. SHAKA :
Cell proliferation and experimental hydronephrosis and compensatory renal hyperplasia.
Amer. J. Path. 44, 961-972 (1964).
- BERBLINGER : Über experimentelle Hydronephrose.
Med. Ges. Jena, Juli 1924.
Med. Klinik 34 (1924).
- BOHLE, A. und J. JAHNECKE :
Vergleichende histometrische Untersuchungen an bioptisch und autoptisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen.
Klin. Wschr. 42, 1-12 (1964).
- CARRASQUER, G. and A.L. BALDWIN :
Effect of ureteral stop flow on renal tissue creatinine, PAH, K, and P in dogs.
Amer. J. Physiol. 209. 1001-1006 (1965).
- DAVIES, B.M.A. and J. YUDKIN :
Nature (London) 167, 117 (1951).
zitiert nach RICHTERICH (1959).

DAVIES, B.M.A. and J. YUDKIN :

Biochem. J. 52, 407 (1952).

zitiert nach RICHTERICH (1959).

DEIMLING, O.v., G. BAUMANN und H. NOLTENIUS :

Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben.

Zur Geschlechtsabhängigkeit der alkalischen
Nierenphosphataseaktivität in Ratten.

Verh. dtsch. Ges. Path. (Salzburg) 48, 322-324 (1964).

DEIMLING, O.v. und H. NOLTENIUS :

Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben:

I. Histochemische Untersuchungen über die Ge-
schlechtsunterschiede der alkalischen Nieren-
phosphatase bei erwachsenen Ratten.

Histochemie 3, 500-508 (1964).

DEIMLING, O.v., C.H. WESSELS, U. OTTERMANN und

H. NOLTENIUS : Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben :

VII. Die quantitative Verteilung der alkalischen
Nierenphosphatase bei normalen Ratten beiderlei
Geschlechts.

Histochemie 8, 200-215 (1967).

DIETERICH, H.J. :

Histophysiologische Untersuchungen über die tubuläre
Stoffausscheidung in der Rattenniere bei Ureterligatur.
Z. Zellforsch. 57, 583-596 (1962).

ERANKÖ, O. and NIEMI :

Histochemically demonstrable phosphatases in the
kidney of hydronephrotic rats.

Acta path. scand. (Copenhagen) 35, 357-364 (1954).

FAJERS, C. :

On the effect of unilateral renal ischemia.

Lund. (1955) Zitiert nach HABEDANK (1956).

GESSLER, U. :

Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der
akuten Anurie. In : Akutes Nierenversagen.

I. Symp. d. Ges. f. Nephrologie, Freiburg 1961.

Hrsg. H. SARRE und K. ROTHER, Stuttgart :

Georg Thieme 1962.

- GESSLER, U., D. ANDERS und M. HÜLLMANN :
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der
akuten Anurie beim hämorrhagischen Kollaps.
Klin. Wschr. 43, 765-770 (1965).
- GESSLER, U. und K. SCHRÖDER :
Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der akuten
Anurie.
In : Normale und pathologische Funktionen des Nieren-
tubulus.
3. Symp. d. Ges. f. Nephrologie, Berlin 1964,
Bern : Huber 1965.
- GEYER, G. :
Histochemischer Nachweis funktioneller Veränderun-
gen an Tubulusepithelzellen in der Niere der Maus.
Acta histochem. (Jena) 10, 1-10 (1960).
- GILMORE, J.P. : Influence of tissue pressure on renal blood flow
autoregulation.
Amer. J. Physiol. 206, 707-713 (1964).
- GÖMÖRI, P., E. LANG and L. TAKACSY-NAGY :
Renal function in hydronephrosis.
Acta med. Acad. Sci. hung. 13, 101-109 (1959).
- GÖMÖRI, P. and L. TAKACSY-NAGY :
Glomerular filtration and reversibility in experimen-
tal hydronephrosis.
Urol. int. (Basel) 10, 385-394 (1960).
- GOTTSCHALK, C.W. and M. MYLLE :
Micropuncture study of pressures in proximal
tubules and peritubular capillaries of the rat-kidney
and their relation to ureteral and renal venous
pressures.
Amer. J. Physiol. 185, 430-439 (1956).
- GOVAN, D.E. :
Experimental hydronephrosis.
J. Urol. (Baltimore) 85, 432-452 (1961).

- GRAUHAN, M. : Über Wachstum und Form der Hydronephrosen.
Arch. f. klin. Chir. 180, 517 (1934).
- GREENBERG, St. R. :
The Highways of Experimental Hydronehrosis.
Urol. int. 16, 376-386 (1963).
- HALL, V. : Proc. nat. Nephrosis Found. New York 1953.
Zitiert nach WIRZ (1956).
- HANSSEN, O.E. : Early post mortem renal changes studied in mice
with one kidney exteriorized. I. The reliability
of the experimental method as valuated by the
diuretic response to Mannitol and sodium ferrocyanide.
Acta path. microbiol. scand. 49, 280-296 (1960) a.
- HANSSEN, O.E. : Early post mortem renal changes studied in mice
with one kidney exteriorized. II. The functional
and the early post mortem morphology of the kidney.
Acta path. microbiol. scand. 49, 296-320 (1960) b.
- HARGITAY, B. u. W. KUHN :
Das Multiplikationsprinzip als Grundlage der Harn-
konzentrierung in der Niere.
Z. Elektrochem. 55. 539-558 (1951).
- HECHT, A. : Untersuchungen über den Einfluß der Autolyse auf
histochemische Veränderungen beim experimentellen
Herzinfarkt der Ratte.
Acta biol. med. germ. 8, 617-626 (1962).
- HELMKE, K. : Die Nierenveränderungen bei Harnstauungen, ins-
besondere über die Bildung von "Lymphgefäß- und
Venenzylindern" bei chronischer Harnstauung.
Virch. Arch 302, 323-370 (1938).
- HILGER, H.H., J.D. KLÜMPER u. K.J. ULLRICH :
Wasserrückresorption und Ionentransport durch die
Sammelrohrzellen der Säugetierniere.
(Mikroanalytische Untersuchungen).
Pflügers Archiv 267, 218-237 (1958).

- HINMAN, F. : Experimental hydronephrosis.
J. amer. med. Ass. 80, 315-319 (1923).
- HINMAN, F. : Hydronephrosis I. Structural changes.
Surgery 17, 816-835 (1945) a.
- HINMAN, F. : Hydronephrosis II. The functional changes.
Surgery 17, 836-845 (1945) b.
- HINSHAW, L.B. and C.H. CARLSON :
Mechanism of autoregulation in isolated perfused
kidneys.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 103, 373 (1960).
- HINSHAW, L.B., S.B. DAY and C.H. CARLSON :
Tissue pressure as a causal factor in the autoregulation
of blood flow in the isolated perfused kidney.
Amer. J. Physiol. 197, 309 (1959).
- HINSHAW, L.B., R.D. FLAIG, C.H. CARLSON and N.K. THUONG :
Pre- and postglomerular resistance changes in the
isolated perfused kidney.
Amer. J. Physiol. 199, 932 (1960).
- HOFFMANN, G. : Kurzer Abriß der Anatomie und Physiologie der
Laboratoriumstiere.
Jena : VEB Gustav Fischer 1956.
- HOLLE, G. und H.J. SCHNEIDER :
Über das Verhalten der Nierengefäße bei einseitiger
experimenteller Hydronephrose.
Virchows Arch. path. Anat. 334, 475-488 (1961).
- HOLNER, J.H. und F. KAUFMANN :
Der Einfluß der postmortalen Autolyse auf die
histochemisch darstellbare Adenosintriphosphatase
(ATPase) - Aktivität.
Path. et Mikrobiol. (Basel) 25, 193-203 (1962).

JERUSALEM, CH. :

Eine kleine Modifikation an der GOLDNER-(MASSON)
Trichromfärbung.
Z. wiss. Mikr. 65, 320-321 (1963).

KISSANE, J.M. and R.H. HEPTINSTALL :

Experimental hydronephrosis : Morphologic and
enzymatic studies of renal tubules in ureteric
obstruction and recovery in the rat.
I. Alkaline and acid phosphatases.
Lab. Invest. 13, 539-546 (1964).

KITANI, Y. :

Hydronephrotische Atrophie oder hydronephrotische
Schrumpfnieren ? Experimentelle Untersuchungen
über Hydronephrose.
Virchows Arch. path. Anat. 254, 115 (1925).

KUHN, W. :

Haarnadelgegenstromprinzip als Grundlage der
Harnkonzentrierung in der Niere.
Klin. Wschr. 37, 997-1003 (1959).

LAKOS, A., P. DRASKOCZY und M. JANCZO :

Funktion der Niere bei experimenteller Hydro-
nephrose.
Acta physiol. (Budapest) 4, 46 (1953).
Zitiert nach STAEMMLER (1957).

LAPP, H. :

Vergleichende elektronenmikroskopische Unter-
suchungen am funktionstüchtigen und funktionsgehemm-
ten proximalen Tubulusepithel.
3. Symp. d. Ges. f. Nephrologie, Berlin 1964.
Bern : Huber 1965.

LEYSSAC, P. P. : Some characteristics of the proximal tubular wall
related to reabsorption during luminal occlusion
following interruption of glomerular filtration.
Acta physiol. scand. 63, 36-45 (1965).

LIEMANN, F.J. and W. THORN :

Veränderungen von Metabolitkonzentrationen und
Funktion der Niere bei akuter Ischämie, in der
Erholung nach Ischämie und ihre Beziehung zur
Wiederbelebungszeit.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 70-71 (1961).

- MAATZ, R. : Die Altersabhängigkeit der Nierenveränderungen bei einseitiger Harnstauung.
Z. Urol. 34, 557-583 (1940).
- MAATZ, R. : Das "guterhaltene" Nierengewebe in Hydronephrosen.
Zbl. f. Chir. 68, 108-118 (1941).
- MAUNSBACH, A.B. : The influence of different fixatives and fixation methods on the ultrastructure of rat kidney proximal tubule cells. I. Comparison of different perfusion fixation methods and of glutaraldehyde, formaldehyde and osmiumtetroxide fixatives.
J. Ultrastruct. Res. 15, 242-282 (1966) a.
- MAUNSBACH, A. B. : The influence of different fixatives and fixation methods on the ultrastructure of rat kidney proximal tubule cells. II. Effect of varying osmolarity, ionic strength, buffer system and fixative concentration of glutaraldehyde solution.
J. Ultrastruct. Res. 15, 283-308 (1966) b.
- MEIER-RUGE, W. : Untersuchungen über primäre Alterationen am distalen Nierentubulus der Ratte mit Störung des Haarnadelgegenstromsystems.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 470-482 (1964).
- MÖLBERT, E. G., F. DUSPIVA and O. v. DEIMLING : Die histochemische Lokalisation der Phosphatasen in Tubulusepithelzellen der Mäuseniere im elektronenmikroskopischen Bild.
Histochemie 2, 5-22 (1960) a.
- MÖLBERT, E.G., F. DUSPIVA and O. v. DEIMLING : The demonstration of alkaline phosphatase in the elektron microscope.
J. biophys. biochem. Cytol. 7, 387-389 (1960) b.

- MORI, : Zur Frage der Entstehung der Hydronephrose.
IV. Mitteil. : Hydronephrose auf Grund dynamischer
Abflußstörungen.
Arch. jap. Chir. (Kyoto) 9, 105-114 (1932).
- NAGANO, M. und H.E. SCHÄFER :
Methode zur Isolierung von Glomerula und Bestimmung
von Enzymaktivitäten im Rattenglomerulum.
Klin. Wschr. 41, 1203-1207 (1963).
- NOVIKOFF, A.B. :
The proximal tubule cells in experimental hydronephrosis.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 6, 136-138 (1959).
- PANDOLA, G.A., A. KREUTNER, K. KREUTNER and S.G. FARMER :
Experimental ascending pyelonephritis in rats.
Experimental hydronephrosis with sterile pyelonephritis.
Lab. Invest. 13, 1484-1489 (1964).
- PAPPENHEIMER, I.R. :
Physiol. Rev. 33, 387 (1953).
Zitiert nach WIRZ (1956).
- PAPPENHEIMER, I.R. :
Über die Permeabilität der Glomerulummembranen
in der Niere.
Klin. Wschr. 33, 362-365 (1955).
- PARKER, M.V., H.G. SWANN and J.G. SINCLAIR :
The functional morphology of the Kidney.
Tex. Rep. Biol. Med. 20, 425-445 (1962).
- PEARSE, A.G.E. :
Histochemistry, Theoretical and Applied.
Boston : Little, Brown and Company 1961.

- PERSIJN, I.P., W. TH. DAEMS, J. CH. DeMAN and A. E. F. H. MEIJER:
The demonstration of adenosinetriphosphatase-
activity with the elektron microscope.
Z. Zellforsch. Abt. Histochem. 2, 372-382 (1961).
- PONFICK, E. : Über Hydronephrose. I. Experimenteller Teil.
Beiträge path. Anat. allg. Path. 49, 127-212 (1910).
- RICHTERICH, R. :
Enzymatische Vorgänge bei der Harnbereitung :
Biochemie. In : Diurese und Diuretica.
Int. Symp. (Herrenchiemsee) 1959, p. 91-120.
Berlin : Springer 1959.
- RODRIGUEZ, O.S. :
Experimental hydronephrosis : effects of uretal
participation.
J. Urol. (Baltimore) 84, 704-705, (1960).
- ROMEIS, B. : Mikroskopische Technik.
München : R. Oldenbourg 1948.
- ROTTER, W., H. LAPP und H. ZIMMERMANN :
Pathogenese und morphologisches Substrat des
"akuten Nierenversagens" und seiner Erholungszeit.
Dtsch. med. Wschr. 87, 669-677 (1962).
- RUNGE, H., H. EBNER und W. LINDENSCHMIDT :
Vorzüge der kombinierten Alcianblau-Perjodssäure-
Schiff-Reaktion für die gynäkologische Histopathologie.
Dtsch. med. Wschr. 81, 1525-1529 (1956).
- SALOMON, L.L., F.L. LANZA and E.J. MASSARO :
Radiologic study of fluid return from the acutely
hydronephrotic kidney.
Tex. Rep. Biol. Med. 21, 284-295 (1963).
- SCHER, A.M. : Mechanism of autoregulation of renal blood flow.
Nature (London) 184, 1322 (1959).

SCHIRMEISTER, J. :

Die totale Rückresorption des Glomerulumfiltrates bei akuter experimenteller Anurie des Hundes.
In : Akutes Nierenversagen. I. Symp. d. Ges. f. Nephrologie, Freiburg 1961. Hrsg. : H. SARRE und K. ROTHER. Stuttgart : Georg Thieme 1962.

SCHIRMEISTER, J., L. SCHMIDT und H.D. SÖLING :

Über die Autoregulation des Glomerulumfiltrates bei intratubulärem Druckanstieg am Hund.
Klin. Wschr. 40, 883-889 (1962).

SCHWÖRER, F.W. :

Experimentelle Hydronephrose bei jungen und alten Kaninchen (Klinik, Morphologie, Pathogenese).
Dissertation Rostock 1957.

SELKURT, E.E., P. DEETJEN and H. BRECHTELSBAUER :

Tubular pressure and filtration dynamics during urinary stopflow in the rat.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286, 1935 (1965).

SHEEHAN, H.L. and J.C. DAVIS :

Experimental Hydronephrosis.
A.M.A. Arch. Path. 68, 185-225 (1959).

SITTE, H. :

Beziehungen zwischen Zellstruktur und Stofftransport in der Niere. In : Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle. Sekretion und Exkretion. Schloß Reinhardsbrunn bei Friedrichroda 1964, p. 343-371. Berlin : Springer 1965.

STAEMMLER, M. :

Die Harnorgane. In : Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von KAUFFFMANN-STAEMLER, 11. und 12. Auflage, Bd. II, 1. Teil. Berlin : Walter de Gruyter und Co. 1957.

- STEINHAUSEN, M., I. IRAVANO, G.E. SCHUBERT, R. TAUGNER u.a.:
Auflichtmikroskopie und Histologie der Tubulusdimen-
sionen bei verschiedenen Diuresezuständen.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 503-527 (1963).
- STEINHAUSEN, H., A. LORETH und L. OLSON :
Messungen des tubulären Harnstroms, seine Be-
ziehungen zum Blutdruck und zur Inulin-Clearance.
Pflügers Archiv 286, 118-141 (1965).
- SUMNER, J.B. und K. MYRBÄCK :
The Enzymes.
Chemistry and mechanism of action.
Academic Press Inc. New York 1951.
- SWANN, G.H. : The functional distension of the kidney :
A review.
Tex. Rep. Biol. Med. 18, 566-595 (1960).
- THOENES, W. : Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung
zur Funktion. II. Funktionseinheit : HENLEsche
Schleife - Sammelrohr.
Klin. Wschr. 39, 827-839 (1961).
- THOENES, W. : Transportwege in den Harnkanälchen der Säuger-
niere. In : Funktionelle und morphologische Organisa-
tion der Zelle.
Schloß Reinhardsbrunn bei Friedrichroda 1964,
p. 315-361. Berlin : Springer 1965.
- THOENES, W. und K. HIERHOLZER :
Intravitalfixierung von Harnkanälchen an der
Rattenniere. In : Normale und pathologische Funktio-
nen des Nierentubulus, p. 309-316.
3. Symp. d. Ges. f. Nephrologie, Berlin 1964.
Bern-Stuttgart : Huber 1965.
- THOENES, W., K. HIERHOLZER und M. WIEDERHOLT :
Gezielte Fixierung von Nierentubuli in vivo durch
Mikroperfusion zur licht- und elektronenmikrosko-
pischen Untersuchung.
Klin. Wschr. 43, 794-795 (1965).

- THURAU, K., H. WIRZ und E. WOBER :
Mikropunktionsuntersuchungen über das Verhalten
der intrarenalen Drucke bei Änderungen des arteriel-
len Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 64-65 (1961).
- TRUSS, F. :
Fermentaktivitäten in geschädigtem Nierengewebe.
Med. Ges. Göttingen (23.7.1964) Ref. : Klin. Wschr.
43, 59-60 (1965).
- TRUSS, F. und W. HORT :
Vergleichende ferment-chemische, licht- und
elektronenmikroskopische Untersuchungen bei
experimentellen Nierenschäden.
Med. Welt 3, 123-130 (1966).
- ULLRICH, K.J. : Das Nierenmark. Struktur, Stoffwechsel und
Funktion.
Ergebn. Physiol. 50, 434 (1959).
- ULLRICH, K.J. : Permeabilität der kortikalen Nephronabschnitte in
Beziehung zu Transportvorgängen und Struktur.
In : Funktionelle und morphologische Organisation
der Zelle. Sekretion und Exkretion.
Schloß Reinhardbrunn bei Friedrichroda 1964.
p. 392-403. Berlin : Springer 1965.
- ULLRICH, K.J. und G. PEHLING :
Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch
in der äußeren Markzone der Niere.
Pflügers Archiv 267, 207-217 (1958).
- WACHSTEIN, M. : Histochemical staining reactions of normally
functioning and abnormal kidney.
J. Histochem. Cytochem. 3, 246-270 (1950).
- WALTHER, D. : Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nieren-
tubuli und zur Deutung der "Nephro hydrose".
Münch. med. Wschr. 105, 1370 (1963).

- WALTHER, D. : Das Verhalten der proximalen und distalen Nierentubuli während der postischämischen Niereninsuffizienz.
Verh. dtsch. Ges. Path. 48. Tg. Salzburg 1964.
Hrsg. : W. GIESE, p. 184-188. Stuttgart : Gustav Fischer 1964.
- WILMER, : The disappearance of phosphatase from the hydro-nephrotic kidney.
J. exper. Med. 78, 225 (1943).
- WIRZ, H. : Die Druckverhältnisse in der normalen Niere.
Schweiz. med. Wschr. 86, 377-384 (1956).
- WIRZ, H., B. HARGITAY und W. KUHN :
Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.
Helv. physiol. et pharmacol. Acta 9, 196-207 (1951).
- ZINNER, G. und H. EHRLICH :
Die alkalische Phosphatase in der klinischen und experimentellen Nierenpathologie.
Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 12, 325-332 (1963).
- ZOLLINGER, H.U. :
Pathogenese und funktionelle Folgen der intrarenalen Drucksteigerung.
Schweiz. med. Wschr. 86, 382-384 (1956).
- ZOLLINGER, H.U. :
Niere und ableitende Harnwege. In : Spezielle pathologische Anatomie.
Bd. 3. Hrsg. : DOERR, W. und E. UEHLINGER.
Berlin, Heidelberg, New York : Springer 1966.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Dozent
Dr. med. H. Amon für die freundliche Überlassung des
Themas und die stets bereitwillige Unterstützung bei der
Ausführung meinen besonderen Dank auszusprechen.

LEBENS LAUF

Am 21. November 1938 wurde ich als Sohn des evangelischen Lehrers Max Kroll und seiner Ehefrau Veronika, geb. Strohsand, in Marienwerder / Westpreußen geboren. Im Januar 1945, ein knappes Jahr nach meiner Einschulung in die Volksschule zu Marienau bei Marienwerder, mußte meine Mutter mit meiner drei Jahre älteren Schwester und mir flüchten. Über Pommern und Thüringen kamen wir 1948 nach Westfalen, der Heimat meiner Mutter, wo mein Vater an die Volksschule Iserlohnerheide, Kreis Iserlohn, berufen wurde. 1949 trat ich in die Sexta des Märkischen Gymnasiums Iserlohn ein. 1957 mußte ich die Schule aus Krankheitsgründen ein Jahr unterbrechen. Am 18. März 1959 legte ich die Reifeprüfung ab und ließ mich zum Sommersemester 1959 an der Bayrischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg zum Medizinstudium einschreiben. Im Oktober 1963 schloß ich das vorklinische Studium in Würzburg mit der Ärztlichen Vorprüfung ab und ging zum Wintersemester 1963/64 an die Medizinische Akademie Düsseldorf. Vom zweiten klinischen Semester an (Sommer 1964) studierte ich an der Philipps-Universität zu Marburg und bestand am 30. Januar 1967 vor dem dortigen Prüfungsausschuß das Ärztliche Staatsexamen. Nach einer dreimonatigen Tätigkeit als Medizinalassistent am Anatomischen Institut der Universität Marburg bin ich nun in meiner ersten klinischen Pflichtassistentenstelle auf der chirurgischen Abteilung des Friedrich-Zimmer-Krankenhauses in Herborn/Dillkreis angestellt.

Meine Anschrift lautet :

Jürgen Kroll
6348 - Herborn/Dillkreis
Friedrich-Zimmer-Krankenhaus

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und
Dozenten

in Marburg : Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Buchholz,
Cleve, Delbrück, Deicher, Dölle, Exner, Gedigk,
Grüter, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt,
Hornung, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh, Lübbers,
Martini, Marx, Maurath, Neubauer, Nocke,
Poetschke, du Mesnil de Rochemont, Rohen, Sal-
feld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, F.W.
Schrapppe, Schwaiger, Siegert, Siess, Stender,
Straub, Streicher, Strohmeyer, Würtele;

in Düsseldorf : Baron, Becker, Elert, Greef, Grewe, Jahnke,
Kaiser, Kikuth, Koch, Köhnle, Meessen, Müller,
Oberdorf, Plester, Schadewaldt, Schild, Schulz;

in Würzburg : Bauereisen, Fischer, Herrlinger, Krause, Kulen-
kampff, Müller, Neubert, Roedig, Schroer, Simo-
nis, Turba, Wiesenhütter, Wüstenfeld, Zeitler.

